

PCT
WELTORGANISATION FÜR GE
Internationales I
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTL
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DE

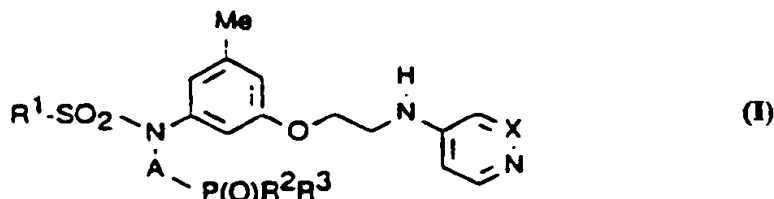


WO 9606849A1

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07F 9/58, A61K 31/675, C07F 9/6509		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/06849
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	7. März 1996 (07.03.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/03382		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, HU, JP, KR, KZ, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 26. August 1995 (26.08.95)			
(30) Prioritätsdaten: P 44 30 755.1 30. August 1994 (30.08.94) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): VON DER SAAL, Wolfgang [DE/DE]; Wachenbergstrasse 9, D-69469 Weinheim (DE). LEINERT, Herbert [DE/DE]; Essigkamm 11, D-64646 Heppenheim (DE). STEGMEIER, Karlheinz [DE/DE]; Kirchbergstrasse 17, D-64646 Heppenheim (DE).			
(74) Anwälte: WEBER, Manfred usw.; Boehringer Mannheim GmbH, - Patentabteilung -, D-68298 Mannheim (DE).			

(54) Title: NOVEL PHOSPHANE OXIDES, METHOD OF PREPARING THEM AND DRUGS CONTAINING THESE COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: NEUE PHOSPHANOXIDE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG SOWIE DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL



(57) Abstract

The invention concerns novel phosphane oxides of general formula I (I), in which R¹ means an aryl or heteroaryl group, wherein the aryl or heteroaryl group can be substituted one or more times by nitro, halogen, nitrile, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl, phenylalkoxycarbonyl, phenyl, alkyl, trifluoromethyl, alkoxy, alkenyloxy, alkinyloxy, aralkyloxy, alkylthio, alkylsulphinyl, alkylsulphonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, aralkylamino, diaralkylamino, alkylsulphonylamino, alkylcarbonylamino, formylamino, carbamoyl, thiocarbamoyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl or alkoxycarbonylalkyloxy; R² and R³ are identical or different and mean straight-chain or branched alkyl groups; A means a straight-chain or branched alkylene group; and X means the -CH- group or a nitrogen atom, as well as hydrates, solvates and physiologically tolerable salts thereof. The invention further concerns the optically active forms, racemates and diastereomer mixtures of these compounds, a method of preparing them and drugs containing these compounds and having a thrombin-inhibiting effect.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue Phosphanoxide der allgemeinen Formel (I), in der R¹ eine Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeutet, wobei die Aryl- oder Heteroarylreste ein- oder mehrfach durch Nitro, Halogen, Nitril, Hydroxy, Carboxy, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Phenylalkoxy, Alkoxycarbonyl, Phenyl, Alkyl, Trifluormethyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Aryloxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Arylamino, Dialkylamino, Alkylsulfonylamino, Alkylcarbamoylamino, Formylamino, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl oder Alkoxycarbonylalkoxy substituiert sein können, R² und R³ gleich oder verschieden sind und geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen bedeuten, A einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest bedeutet, X die -CH₂-Gruppe oder ein Stickstoffatom bedeutet, sowie Hydrate, Solvate und physiologisch verträgliche Salze davon. Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate und die Diastereomerenmischungen dieser Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, mit thrombininhibierender Wirkung.

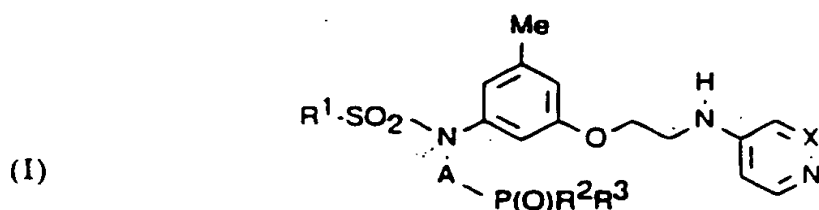
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Neue Phosphanoxide, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

Die Erfindung betrifft neue Phosphanoxide der allgemeinen Formel I



in der

R¹ eine Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeutet, wobei die Aryl- oder Heteroarylreste ein- oder mehrfach durch Nitro, Halogen, Nitril, Hydroxy, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Phenylalkoxycarbonyl, Phenyl, Alkyl, Trifluormethyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Aralkyloxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aralkylamino, Diaralkyl-amino, Alkylsulfonylamino, Alkylcarbonylamino, Formylamino, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl oder Alkoxycarbonylalkyloxy substituiert sein können,

R² und R³ gleich oder verschieden sind und geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen bedeuten.

A einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest bedeutet,

X die -CH-Gruppe oder ein Stickstoffatom bedeutet,

sowie Hydrate, Solvate und physiologisch verträgliche Salze davon. Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate und die Diastereomeregemische dieser Verbindungen.

Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung der obigen Verbindungen. Arzneimittel, die solche Verbindungen enthalten, sowie die Verwendung dieser Verbindungen bei der Herstellung von Arzneimitteln.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, ihre Solvate und ihre Salze hemmen sowohl die durch Thrombin induzierte Gerinnung von Fibrinogen im Blut als auch die durch Thrombin induzierte Aggregation der Blutplättchen. Sie verhindern damit die Entstehung von Gerinnungsthromben und von plättchenreichen Thromben und können bei der Bekämpfung und Verhütung von Krankheiten, wie Thrombose, Apoplexie, Herzinfarkt, Entzündungen und Arteriosklerose, verwendet werden. Ferner haben diese Verbindungen einen Effekt auf Tumorzellen und verhindern die Bildung von Metastasen. Somit können sie als Antitumormittel eingesetzt werden.

Thrombin, das letzte Enzym der Gerinnungskaskade, spaltet Fibrinogen zu Fibrin, das durch den Faktor XIIIa quervernetzt und zu einem unlöslichen Gel wird, das die Matrix für einen Thrombus bildet. Thrombin aktiviert durch Proteolyse seines Rezeptors auf den Blutplättchen die Plättchenaggregation und trägt auf diesem Weg ebenfalls zur Thrombusbildung bei. Bei der Verletzung eines Blutgefäßes sind diese Prozesse notwendig, um eine Blutung zu stoppen. Unter normalen Umständen sind keine meßbaren Thrombin-Konzentrationen im Blutplasma vorhanden. Ansteigen der Thrombinkonzentration kann zur Ausbildung von Thromben und damit zu thromboembolischen Krankheiten führen, die vor allem in den Industriestaaten sehr häufig auftreten.

Thrombin wird im Plasma in Form des Prothrombins bereitgehalten und durch den Faktor Xa aus diesem freigesetzt. Thrombin aktiviert die Faktoren V, VIII und XI, wodurch dann der Faktor X in Xa umgewandelt wird. Thrombin katalysiert dadurch seine eigene Freisetzung, weshalb es zu sehr rasch ansteigenden Thrombin-Konzentrationen kommen kann.

Thrombin-Inhibitoren können deshalb die Freisetzung des Thrombins, die plättcheninduzierte und die plasmatische Blutgerinnung hemmen.

Neben Thrombin existieren noch eine ganze Reihe von Serinproteasen, die Peptidsubstrate neben einer basischen Aminosäure spalten. Um Nebenwirkungen gering zu halten, sollten die Thrombininhibitoren selektiv sein, d. h. sie sollten andere Serinproteasen nur wenig oder gar nicht hemmen. Besonders Trypsin als unspezifischste Serinprotease kann von den verschiedensten Hemmern leicht gehemmt werden. Trypsinhemmung kann zu Pancreas-Stimulation und zu Pancreas-Hypertrophie führen (J.D. Geratz, Am. J. Physiol. 216, (1969) S. 812).

Plasma enthält das Protein Plasminogen, das durch Aktivatoren in Plasmin umgewandelt wird. Plasmin ist ein proteolytisches Enzym, dessen Aktivität der des Trypsins ähnelt. Es dient zur Auflösung der Thromben, indem es Fibrin abbaut. Hemmung des Plasmins hätte also gerade den gegenteiligen Effekt, den man mit der Hemmung des Thrombins erzielen möchte.

Synthetische Thrombin-Inhibitoren sind schon lange bekannt. Ausgehend vom Fibrinogen, dem natürlichen Substrat des Thrombins, wurden Substanzen des (D)-Phe-Pro-Arg-Typs synthetisiert. Solche Tripeptide ahmen die Aminosäuresequenz vor der Spaltstelle am Fibrinogen nach. Um gute Inhibitoren zu erhalten, wurde die Carboxylatgruppe des Arginins dabei so verändert, daß die Hydroxygruppe des Serin-195 der active site des Thrombins mit ihr reagieren kann. Dies ist beispielsweise dadurch möglich, daß man die Carboxylatgruppe durch die Aldehydfunktion ersetzt. Entsprechende (D)-Phe-Pro-Arginale sind in der Patentanmeldung EP-A-185390 beschrieben.

Zu einem zweiten Typ von Thrombin-Inhibitoren wurde das als Trypsin-Inhibitor bekannte Benzamidin zur Grundlage genommen. Die so erhaltenen Inhibitoren unterscheiden sich von den (D)-Phe-Pro-Arg-Typen nicht nur im chemischen Aufbau, sondern auch in der Art der Inhibierung: das Serin-195 des Thrombins bindet nicht an diese Inhibitoren. Dies geht aus Röntgenstruktur-Untersuchungen eindeutig hervor (W. Bode, D. Turk, J. Stürzebecher, Eur. J. Biochem. 193, 175-182 (1990)). Zu dieser zweiten Klasse von Thrombin-Inhibitoren gehört das $N\alpha$ -(2-Naphthylsulfonylglycyl)-4-amidino-(R,S)-phenylalanin-piperidid ("NAPAP", DD 235866).

Überraschend wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I, die keine strukturellen Gemeinsamkeiten mit den bekannten Thrombin-Inhibitoren aufweisen, selektive Thrombin-Inhibitoren sind.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I R^1 eine Arylgruppe, so versteht man darunter die Phenyl- und die Naphthylgruppe. Unter Heteroarylrest für R^1 sind mono-, bi- und tricyclische Aromaten mit Heteroatomen wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel zu verstehen, bevorzugt Furan, Thiophen, Pyrrol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Imidazol, Pyrazol, Triazol, Tetrazol, Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Triazin, Tetrazin, Benzothiophen, Dibenzothiophen, Benzimidazol, Carbazol, Benzofuran, Benzofurazan, Benzo-2,1,3-thiadiazol, Chinolin, Isochinolin, Chinazolin.

Halogene als Substituenten der Aryl- oder Heteroarylreste bedeuten Chlor-, Brom- und Iod-atome, bevorzugt aber Fluoratome.

Alkoxycarbonylgruppen als Substituenten der Aryl- oder Heteroarylreste enthalten geradkettige oder verzweigte Alkylketten mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind die Methoxycarbonyl- und die Ethoxycarbonylgruppe.

Phenylalkoxycarbonylgruppen als Substituenten der Aryl- oder Heteroarylreste enthalten eine mit einer C_1 - C_6 -Alkylkette verknüpfte Phenylgruppe. Bevorzugt ist dabei die Benzyloxycarbonylgruppe.

Alkylgruppen als Substituenten der Aryl- oder Heteroarylreste sind geradkettig oder verzweigt und enthalten 1 bis 6 Kohlenstoffatome. Bevorzugt sind die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl- und die Hexylgruppe.

Alkoxygruppen als Substituenten der Aryl- oder Heteroarylreste enthalten 1 bis 6 Kohlenstoffatome und sind geradkettig oder verzweigt. Bevorzugt sind die Methoxy-, Ethoxy-, *n*-Propyloxy-, *i*-Propyloxy-, *n*-Butyloxy-, *i*-Butyloxy-, *tert.*-Butyloxy-, Pentyloxy- und die Hexyloxygruppe.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I R^1 eine mit einem Alkenyloxyrest substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe, so sind darunter geradkettige oder verzweigte Reste mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen zu verstehen, vorzugsweise die Allyloxygruppe.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I R^1 eine mit einem Alkinyloxyrest substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe, so sind darunter geradkettige oder verzweigte Reste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen zu verstehen, vorzugsweise die Propargyloxygruppe.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I R^1 eine mit einem Aralkyloxyrest substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe, so ist darunter bevorzugt der Benzyloxyrest zu verstehen.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I R^1 eine mit einem Alkylthio-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylrest substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe, so sind darunter geradkettige oder verzweigte Reste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen zu verstehen, vorzugsweise die Methylthio-, Methylsulfinyl- und die Methylsulfonylgruppe.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I R^1 eine mit einem Alkylamino- oder Dialkylaminorest substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe, so sind darunter geradkettige oder verzweigte Reste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen zu verstehen, vorzugsweise die Methylamino-, Dimethylamino- und die Diethylaminogruppe.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I R^1 einen Aralkylaminorest oder einen Di-aralkylaminorest, so sind die Benzylaminogruppe und die Bis(benzyl)aminogruppe besonders bevorzugt.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I R^1 eine mit einem Alkylsulfonylaminorest substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe, so sind darunter geradkettige oder verzweigte Reste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen zu verstehen, vorzugsweise die Methylsulfonylaminogruppe.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I R^1 eine mit einem Alkylcarbonylaminorest substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe, so sind darunter geradkettige oder verzweigte Reste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen zu verstehen, vorzugsweise die Acetylaminogruppe.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I R^1 eine mit einem Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylrest substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe, so sind darunter geradkettige oder verzweigte Reste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen zu verstehen, vorzugsweise die Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl- und die Diethylaminocarbonylgruppe.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I R^1 eine mit einem Alkoxycarbonylalkyloxyrest substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe, so ist dabei die Ethoxycarbonylmethyloxygruppe besonders bevorzugt.

In der allgemeinen Formel I versteht man unter den Alkylgruppen für R^2 und R^3 geradkettige oder verzweigte Reste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl- und die Hexylgruppe.

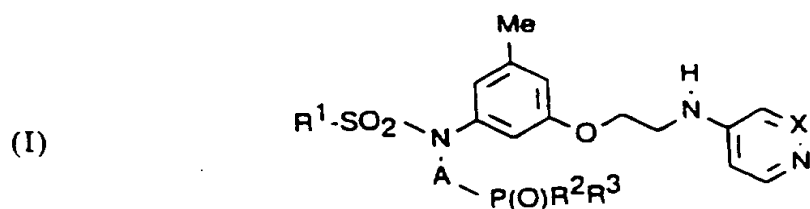
In der allgemeinen Formel I versteht man unter den Alkylengruppen für A geradkettige oder verzweigte Reste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie die Methylen-, Ethylen-, Propylen-, Butylen-, Pentylen- und die Hexylengruppe.

R^1 ist insbesondere eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch C_1 - C_6 -Alkoxygruppen (wie z.B. Methoxy, Propyloxy, Butoxy und Hexyloxy) substituierte Phenylgruppe,

R^2 und R^3 sind insbesondere gleich und C_1 - C_6 -Alkylgruppen (wie z.B. die Methylgruppe),

A ist insbesondere eine C_1 - C_6 -Alkylengruppe (wie z.B. die Methylengruppe).

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I.



in der

R^1 eine unsubstituierte oder durch eine Methoxy-, Ethoxy-, Propyloxy-, Isopropyloxy-, Butoxy- oder Hexyloxygruppe substituierte Phenylgruppe bedeutet,

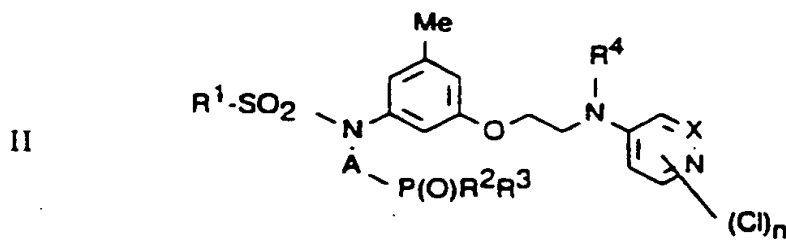
R^2 und R^3 gleich sind und Methylgruppen bedeuten.

A die Methylengruppe bedeutet

X die -CH-Gruppe und das Stickstoffatom bedeutet.

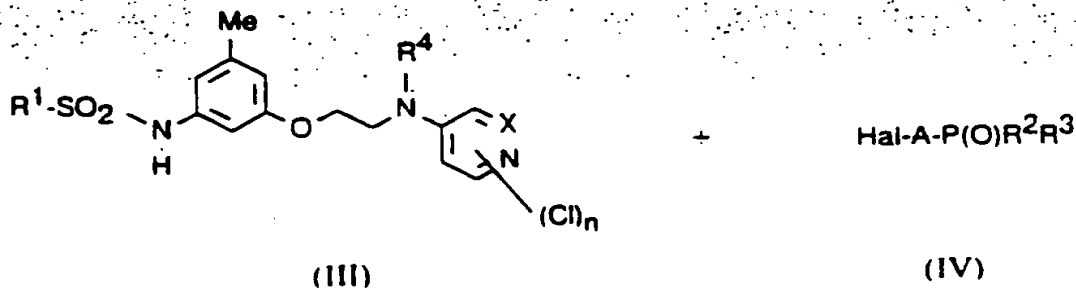
Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I geschieht nach an sich bekannten Verfahren.

Man hydriert die Verbindungen der allgemeinen Formel II.



in der R^1 , R^2 , R^3 , A und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen. R^4 bedeutet das Wasserstoffatom oder die Benzylgruppe. Für den Fall, das X die -CH-Gruppe bedeutet, ist $n = 4$. Für den Fall, daß X das Stickstoffatom bedeutet, ist $n = 2$. Die Hydrierung geschieht in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium auf Kohle oder Raney-Nickel und in Gegenwart einer Base wie N-Methylmorpholin, Triethylamin, Kaliumcarbonat, Natriumbicarbonat oder Natrium-methylat, vorzugsweise bei Normaldruck und Raumtemperatur. Die Hydrierung gelingt auch in Abwesenheit einer Base. Für den Fall, daß R^4 die Benzylgruppe bedeutet, kann diese gewünschtenfalls auch vor der Hydrierung entfernt werden. Dies gelingt durch Umsetzung mit einer starken Säure wie Trifluoressigsäure in Gegenwart von Mesitylen, Anisol oder Thioanisol.

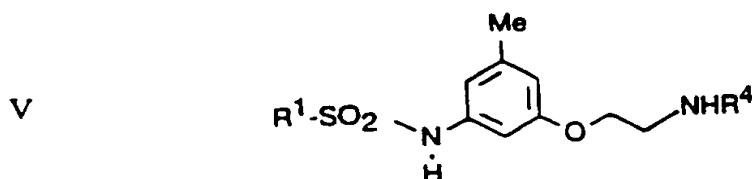
Die Verbindungen der allgemeinen Formel II stellt man her durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel III mit den Phosphanoxiden der allgemeinen Formel IV.



In der allgemeinen Formel III haben R^1 , R^4 und n die oben angegebenen Bedeutungen. In der allgemeinen Formel IV haben R^2 , R^3 und A die oben angegebenen Bedeutungen und Hal bedeutet ein Halogenatom, vorzugsweise das Chloratom. Die Umsetzung geschieht in einem inerten Lösungsmittel oder ohne Lösungsmittel in einer geschmolzenen Mischung der Verbindungen III und IV und einer Base wie Natriumhydrid oder Kaliumcarbonat bei Temperaturen zwischen 100 und 200 °C.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV sind literaturbekannt oder käuflich.

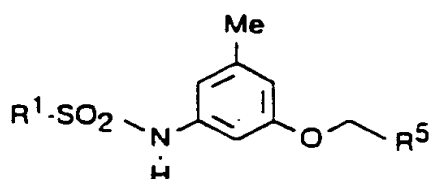
Eine bevorzugte Methode zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel III besteht in der Umsetzung von Aminen der allgemeinen Formel V,



in der R^1 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit Pentachlorpyridin oder 4-Nitrotetrachlorpyridin, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel III entstehen, in denen X die -CH-Gruppe ist, oder mit 3,4,5-Trichlorpyridazin, wobei die Verbindungen der allgemeinen Formel III entstehen, in denen X das Stickstoffatom bedeutet. Diese Umsetzung führt man in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C in Gegenwart einer Base wie Triethylamin, N-Methylmorpholin oder Kaliumcarbonat durch.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel V erhält man aus den Verbindungen der allgemeinen Formel VI.

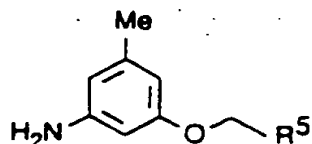
VI



in der R^1 die oben angegebenen Bedeutungen hat und R^5 die Nitrilgruppe $-CN$, die Amidgruppe $-CONH_2$ oder die Phthalimidomethylgruppe ist. Die Freisetzung der Aminomethylfunktion aus dem Rest R^5 geschieht in an sich bekannter Weise. Für den Fall, daß R^5 die Nitrilgruppe bedeutet, geschieht dies durch Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators wie Raney-Nickel oder Palladium auf Kohle, oder durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid oder Lithiumborhydrid in Gegenwart von Trimethylsilylchlorid. Für den Fall, daß R^5 die Amidgruppe bedeutet, geschieht dies durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid oder durch Lithiumborhydrid in Gegenwart von Trimethylsilylchlorid. Für den Fall, daß R^5 die Phthalimidomethylgruppe bedeutet, geschieht dies durch eine Säure wie Salzsäure, oder durch eine Base wie Natronlauge oder Kalilauge oder durch die Einwirkung von Hydrazinhydrat. Dabei entstehen zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel V, in denen R^4 das Wasserstoffatom bedeutet. Gewünschtenfalls können daraus die Verbindungen der allgemeinen Formel V, in denen R^4 die Benzylgruppe bedeutet, hergestellt werden. Dies geschieht durch reduktive Aminierung, indem man die Amine der allgemeinen Formel V mit Benzaldehyd in einem inerten Lösungsmittel wie Toluol in Gegenwart katalytischer Mengen einer Säure wie Toluol-4-sulfonsäure und anschließend mit Natriumborhydrid umsetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VI erhält man durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII

VII

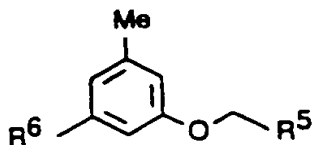


in denen R^5 die oben angegebenen Bedeutungen hat. mit den Sulfonsäurechloriden R^1-SO_2Cl , wobei R^1 die oben angegebenen Bedeutungen hat. Die Umsetzung erfolgt zweckmäßig unter Zusatz eines saurebindenden Mittels, wie z.B. Alkaliacetat, Alkalihydroxid, Calciumoxid, Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat oder mit organischen Basen wie Pyridin, Triethylamin, N-Methylmorpholin oder Di-isopropylethylamin, wobei als inerte Lösungsmittel z.B. Ether, Methylenchlorid, Dioxan, Toluol oder ein Überschuß des tertiären Amins dienen. Beim Einsatz anorganischer Säurebinder verwendet man als Reaktionsmedium z.B. Wasser oder wäßriges Ethanol.

Die Sulfonsäurechloride R^1-SO_2Cl sind käuflich oder können nach literaturbekannten Verfahren hergestellt werden (Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), Thieme Verlag, Stuttgart 1955, S.429; F. Muth, Aromatische Sulfonsäuren).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VII erhält man aus den Verbindungen der allgemeinen Formel VIII,

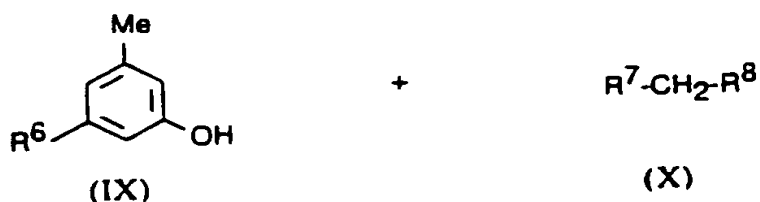
VIII



in der R^5 die oben genannten Bedeutungen hat und R^6 eine geschützte Aminogruppe ist. Unter geschützten Aminogruppen versteht man bevorzugt die Benzyloxycarbonylaminogruppe $-NH-CO_2CH_2Ph$, die *tert.* Butyloxycarbonylaminogruppe $-NH-CO_2-t.Bu$, oder die Phthalimidogruppe. Die Freisetzung der Aminogruppe oder der

Hydroxygruppe geschieht in an sich bekannter Weise. Die Benzyloxycarbonylaminogruppe wandelt man durch Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators wie Raney-Nickel oder Palladium auf Kohle, oder durch eine Säure wie konzentrierte Ameisensäure, Salzsäure oder mit Bromwasserstoff in Eisessig in die freie Aminogruppe um. Die *tert.* Butyloxycarbonylaminogruppe wandelt man durch eine Säure wie Salzsäure in Dioxan, Ameisensäure oder Trifluoressigsäure in die Aminogruppe um. Die Phthalimidogruppe wandelt man durch eine Säure wie Salzsäure, oder durch eine Base wie Natronlauge oder Kalilauge oder durch die Einwirkung von Hydrazinhydrat in die Aminogruppe um.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VIII stellt man her durch Umsetzung der Phenole der allgemeinen Formel IX mit den Verbindungen der allgemeinen Formel X.



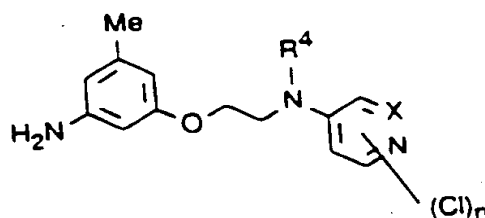
In den Verbindungen der allgemeinen Formel IX bedeutet R^6 eine geschützte Aminogruppe wie die Benzyloxycarbonylaminogruppe $\text{-NH-CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, die *tert.* Butyloxycarbonylaminogruppe $\text{-NH-CO}_2\text{-}t.\text{Bu}$, oder die Phthalimidogruppe. In den Verbindungen der allgemeinen Formel X hat R^8 die gleichen Bedeutungen wie R^5 (Nitril-, Amid- oder Phthalimidomethylgruppe) und die Carbonestergruppe. R^7 bedeutet ein Chlor-, Brom- oder Iod-Atom oder eine Hydroxy- oder Arylsulfonyloxygruppe. Ist R^7 ein Chlor-, Brom- oder Iod-Atom oder eine Arylsulfonyloxygruppe, geschieht die Umsetzung vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Aceton, Ether, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen -30°C und 100°C , vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid oder Kaliumcarbonat. Ist R^7 die Hydroxygruppe, geschieht die Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart von Diazodicarbonsäure-diethylester oder -dipiperidid und Triphenylphosphin. Bedeutet in der allgemeinen Formel IX R^8 die Carbonester-Gruppe, so wird diese nun verseift, vorzugsweise durch Kaliumhydroxid in Methanol und dann mit Ammoniak in die Amidgruppe CONH_2 überführt. Diese Umwandlung kann mit Hilfe

von $\text{CH}_3\text{Al}(\text{Cl})\text{NH}_2$, das man aus Trimethylaluminium und Ammoniumchlorid herstellt, auch direkt ohne vorherige Verseifung erfolgen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IX stellt man her durch Umsetzung von 3-Amino-5-methyl-phenol (F. Wessely, H. Eibel, G. Friedrich, Monatshefte Chem. 83, 24 - 30 (1952)) mit Anhydriden wie Phthalsäureanhydrid oder BOC-Anhydrid (tert. Butyloxycarbonsäure-anhydrid) oder mit Benzyloxycarbonylchlorid. Die Verbindungen der allgemeinen Formel X sind käuflich.

Eine weitere bevorzugte Methode zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel III besteht in der Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel XI

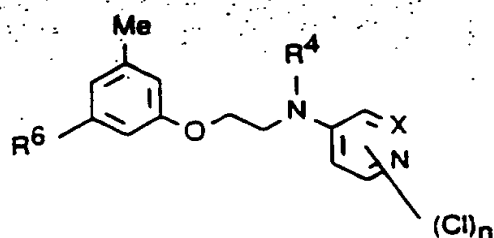
XI



in der R^4 , X und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit den Sulfonsäurechloriden $\text{R}^1\text{SO}_2\text{Cl}$, wobei R^1 die oben angegebenen Bedeutungen hat. Die Umsetzung erfolgt zweckmäßig unter Zusatz eines säurebindenden Mittels, wie z.B. Alkaliacetat, Alkalihydroxid, Calciumoxid, Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat oder mit organischen Basen wie Pyridin, Triethylamin, N-Methylmorpholin oder Di-isopropylethylamin, wobei als inerte Lösungsmittel z.B. Ether, Methylenchlorid, Dioxan, Toluol oder ein Überschuß des tertiären Amins dienen. Beim Einsatz anorganischer Säurebinder verwendet man als Reaktionsmedium z.B. Wasser, wäßriges Ethanol.

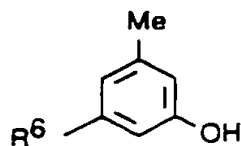
Die Verbindungen der allgemeinen Formel XI stellt man her aus den Verbindungen der allgemeinen Formel XII,

XII



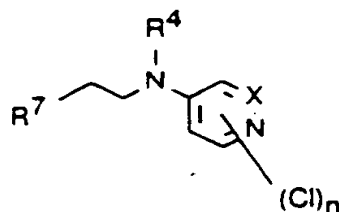
in der R^4 , R^6 , X und n die oben angegebenen Bedeutungen haben. Die Freisetzung der Aminogruppe geschieht in an sich bekannter Weise. Die Benzyloxycarbonylamino- gruppe wandelt man durch Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators wie Raney-Nickel oder Palladium auf Kohle, oder durch eine Säure wie konzentrierte Ameisensäure, Salzsäure oder mit Bromwasserstoff in Eisessig in die freie Aminogruppe um. Die *tert.* Butyloxycarbonylamino- gruppe wandelt man durch eine Säure wie Salzsäure in Dioxan, Ameisensäure oder Trifluoressigsäure in die Aminogruppe um. Die Phthalimidogruppe wandelt man durch eine Säure wie Salzsäure, oder durch eine Base wie Natronlauge oder Kalilauge oder durch die Einwirkung von Hydrazinhydrat in die Aminogruppe um.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XII erhält man durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel IX mit den Verbindungen der allgemeinen Formel XIII.



(IX)

+



(XIII)

In der allgemeinen Formel IX hat R^6 die oben angegebenen Bedeutungen. In der allgemeinen Formel XIII haben R^4 , R^7 , X und n die oben angegebenen Bedeutungen. Ist R^7 ein Chlor-, Brom- oder Iod-Atom oder eine Arylsulfonyloxygruppe, geschieht die Umsetzung vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Aceton, Ether, Toluol oder Di-

methyiformamid bei Temperaturen zwischen -30°C und 100°C , vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid oder Kaliumcarbonat. Ist R^7 die Hydroxygruppe, geschieht die Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart von Diazodicarbonsäure-diethylester oder -dipiperidid und Triphenylphosphin.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XIII erhält man durch Umsetzung von Ethanolamin mit Pentachlorpyridin oder 4-Nitrotetrachlorpyridin (falls X die -CH-Gruppe bedeutet) oder mit 3,4,5-Trichlorpyridazin (falls X das Stickstoffatom bedeutet). Diese Umsetzung führt man in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C in Gegenwart einer Base wie Triethylamin, N-Methylmorpholin oder Kaliumcarbonat durch. Dabei entstehen zunächst diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel XIII, in denen R^7 die Hydroxygruppe und R^4 das Wasserstoffatom bedeutet. Gewünschtenfalls kann man nun R^4 in die Benzylgruppe umwandeln, indem man die Hydroxygruppe acetyliert, dann mit Benzylbromid oder Benzylchlorid umsetzt und die Acetylgruppe wieder abspaltet. Die Hydroxygruppe läßt sich nun gewünschtenfalls in die Toluol-4-sulfonyloxygruppe oder in ein Halogenatom umwandeln. Dies geschieht durch Umsetzung mit Toluol-4-sulfonylchlorid, Thionylchlorid oder -bromid.

Beispiele von physiologisch verwendbaren Salzen der Verbindungen der Formel I sind Salze mit physiologisch verträglichen Mineralsäuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, schweflige Säure oder Phosphorsäure, oder mit organischen Säuren, wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Bernsteinsäure oder Salicylsäure. Die Verbindungen der Formel I mit freier Carboxygruppe können auch Salze mit physiologisch verträglichen Basen bilden. Beispiele solcher Salze sind Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Ammonium- und Alkylammoniumsalze, wie das Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Tetramethylammoniumsalz.

Die Verbindungen der Formel I können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann im Zuge der Herstellung erfolgen oder allmählich als Folge hygroskopischer Eigenschaften einer zunächst wasserfreien Verbindung der Formel I auftreten.

Zu reinen Enantiomeren der Verbindungen der Formel I kommt man entweder durch Racematspaltung (über Salzbildung mit optisch aktiven Säuren oder Basen), oder indem man in die Synthese optisch aktive Ausgangsstoffe einsetzt.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Substanzen der allgemeinen Formel I mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, z.B. in Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

Die Substanzen der allgemeinen Formel I und ihre Salze können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- und Citratpuffer, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure und deren untoxische Salze) und hochmolekulare Polymere wie flüssiges Polyethylenoxid zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z.B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talcum, hochdisperse Kieselsäuren, hochmolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), tierische und pflanzliche Fette und feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die Verbindungen werden üblicherweise in Mengen von 10-1500 mg pro Tag bezogen auf 75 kg Körpergewicht appliziert. Bevorzugt ist es, 2-3 mal pro Tag 1-2 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 5-500 mg zu verabreichen. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch nur noch einmal pro Tag 1-2 Tabletten mit 20-700 mg Wirkstoff gegeben werden müssen. Der Wirkstoff kann auch durch Injektion 1-8 mal pro Tag oder durch Dauerinfusion gegeben werden, wobei 50-2000 mg pro Tag normalerweise ausreichen.

Bevorzugt im Sinne der Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen die folgenden:

1. N-(Dimethyloxophosphinylmethyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-ethoxy-benzolsulfonamid

2. N-(Dimethyloxophosphinylmethyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-propyloxy-benzolsulfonamid
3. N-(Dimethyloxophosphinylmethyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-propyl-oxy)-benzolsulfonamid
5. N-(Dimethyloxophosphinylmethyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-pentyloxy-benzolsulfonamid

Beispiel 1

N-(Dimethyloxophosphinylmethyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-benzolsulfonamid

- a) 36.0 g (292 mmol) 3-Hydroxy-5-methyl-anilin (F. Wessely, H. Eibel, G. Friedrich. Monatshefte Chem. 83, 24 - 30, (1952)) und 73.5 g (496 mmol) Phthalsäureanhydrid erhitzte man in 280 mL Eisessig 2 h unter Rückfluß zum Sieden. Man gab Wasser zu, erhitzte kurz, ließ abkühlen und filtrierte. Man erhielt 59.6 g (80%) 2-(3-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-isoindol-1,3-dion mit dem Fp. 174 - 175 °C.
- b) Zu einer Suspension von 230 g (915 mmol) Pentachlorpyridin in 3.2 L trockenem Dimethylformamid tropfte man unter Eiskühlung innerhalb von 15 min 138 mL (2.5 mol) Ethanolamin, rührte 30 min unter Eiskühlung und 3 h bei Raumtemperatur. Man entfernte das Lösungsmittel zum größten Teil, goß den Rest auf 4 L Eiswasser, filtrierte und kristalisierte den Rückstand aus 800 mL Dichlormethan um. Man erhielt 172 g (69%) 2-(2,3,5,6-tetrachlor-pyridin-4-ylamino)-ethanol mit dem Fp. 128 - 130 °C.
- c) Zu einer Suspension von 105 g (380 mmol) 2-(2,3,5,6-tetrachlor-pyridin-4-ylamino)-ethanol in 860 mL Eisessig tropfte man eine Lösung von 34.4 mL (490 mmol) Acetylchlorid in 250 mL Eisessig. Die Temperatur stieg dabei auf 40 °C. Nach 2 h goß man auf Eiswasser, filtrierte, wusch mit Wasser, löste den Rückstand in 500 mL Essigester, trocknete über Natriumsulfat, filtrierte und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Man erhielt 112 g (93%) Essigsäure-2-(2,3,5,6-

tetrachlor-pyridin-4-ylamino)-ethylester, das man ohne weitere Reinigung umsetzte. MS (m/e) = 316.

- d) Zu einer Suspension von 11.5 g (455 mmol) Natriumhydrid (95%ig) in 200 mL Dimethylformamid tropfte man bei 10 °C innerhalb von 10 min eine Lösung von 111 g (350 mmol) Essigsäure-2-(2,3,5,6-tetrachlor-pyridin-4-ylamino)-ethylester in 500 mL Dimethylformamid. Nach 1 h tropfte man innerhalb von 10 min unter Eiskühlung 54 mL (455 mmol) Benzylbromid zu. Nach 2 h bei Raumtemperatur gab man 50 mL Isopropanol zu und goß nach 30 min auf 7 L Eiswasser. Man filtrierte, löste den Rückstand in Essigester, trocknete über Natriumsulfat, filtrierte und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Man digerierte mit Ether und erhielt 73.8 g (52%) Essigsäure-2-[benzyl-(2,3,5,6-tetrachlor-pyridin-4-yl)-amino]-ethylester mit dem Fp. 98 - 100 °C.
- e) 187 g (436 mmol) Essigsäure-2-[benzyl-(2,3,5,6-tetrachlor-pyridin-4-yl)-amino]-ethylester, 850 mL Dimethylformamid, 2.1 L Ethanol und 680 mL 2N Natronlauge rührte man 2 h bei Raumtemperatur, entfernte das Lösungsmittel weitgehend i. Vak., löste den Rückstand in 1 L Essigester, extrahierte 2 mal mit 3 L Wasser, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat, filtrierte, entfernte das Lösungsmittel i. Vak., digerierte den Rückstand in wenig Diisopropylether, gab Isohexan zu und ließ kristallisieren. Man filtrierte, wusch mit Isohexan und erhielt 140 g (84%) 2-[Benzyl-(2,3,5,6-tetrachlor-pyridin-4-yl)-amino]-ethanol mit dem Fp. 79 - 81 °C.
- f) Zu 50.4 g (138 mmol) 2-[Benzyl-(2,3,5,6)-tetrachlor-pyridin-4-yl)-amino]-ethanol und 34.4 mL Triethylamin in 600 mL trockenem Dichlormethan tropfte man unter Eiskühlung 31.5 g (165 mmol) Toluol-4-sulfonylchlorid in 100 mL Dichlormethan und bewahrte 14 h bei 5 °C auf. Man extrahierte mit Wasser, trocknete die organische Phase mit Natriumsulfat, filtrierte, entfernte das Lösungsmittel i. Vak., digerierte den Rückstand mit Methanol, filtrierte und erhielt 58.0 g (81%) Toluol-4-sulfonsäure-2-[benzyl-(2,3,5,6-tetrachlor-pyridin-4-yl)-amino]-ethylester mit dem Fp. 114 - 116 °C.
- g) Zu 3.8 g (150 mmol) Natriumhydrid (95%ig) in 400 mL Dimethylformamid tropfte man unter Eiskühlung eine Lösung von 24.3 g (96 mmol) 2-(3-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-isoindol-1,3-dion in 200 mL Dimethylformamid. Nach 30 min

tropfte man diese Lösung zu 50 g (96 mmol) Toluol-4-sulfonsäure-2-[benzyl-(2,3,5,6-tetrachlor-pyridin-4-yl)-amino]-ethylester in 360 mL Dimethylformamid. Nach 1 h goß man auf Eiswasser, extrahierte dreimal mit Essigester, extrahierte die organische Phase fünfmal mit Wasser, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat, filtrierte, entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und erhielt 50.4 g eines öligen Rückstandes, den man über eine Kieselgelsäule (Laufmittel Isohexan : Essigester = 9:1 bis 7:3) reinigte. Man erhielt 19.0 g (33%) 2-(3-{2-[Benzyl-(2,3,5,6-tetrachlor-pyridin-4-yl)-amino]-ethoxy}-5-methyl-phenyl)-isoindol-1,3-dion mit dem Fp. 142 - 143 °C.

- h) 61.4 g (100 mmol) 2-(3-{2-[Benzyl-(2,3,5,6-tetrachlor-pyridin-4-yl)-amino]-ethoxy}-5-methyl-phenyl)-isoindol-1,3-dion und 7.2 mL (150 mmol) Hydrazinhydrat in 320 mL Dichlormethan und 160 mL Ethanol rührte man 3 d bei Raumtemperatur. Unter Eiskühlung gab man 40 mL konzentrierte Salzsäure zu, verdünnte den Kristallbrei mit Ethanol, rührte 1 h, entfernte das Lösungsmittel i. Vak., suspendierte den Rückstand in 2 N Natronlauge, gab Dichlormethan zu, rührte 30 min., filtrierte, trennte die organische Phase ab, extrahierte die wäßrige Phase mit Dichlormethan, wusch die vereinigten organischen Phasen mit Wasser, entfernte das Lösungsmittel i. Vak., digerierte den Rückstand mit Methanol und erhielt 37.6 g (78%) [2-(3-Amino-5-methyl-phenoxy)-ethyl]-benzyl-(2,3,5,6-tetrachlor-pyridin-4-yl)-amin mit dem Fp. 92 - 93 °C.
- i) Zu 11.5 g (25.5 mmol) [2-(3-Amino-5-methyl-phenoxy)-ethyl]-benzyl-(2,3,5,6-tetrachlor-pyridin-4-yl)-amin in 55 mL Pyridin tropfte man unter Eiskühlung 3.5 mL (27 mmol) Benzolsulfonylchlorid. Nach 1 h goß man auf Eis, das mit 130 mL 6 N Salzsäure versetzt war, extrahierte mit Essigester, trocknete über Natriumsulfat, filtrierte, entfernte das Lösungsmittel i. Vak., digerierte den Rückstand mit 100 mL Ether/Diisopropylether (1:1) und erhielt 13.7 g (91%) N-(3-{2-[Benzyl-(2,3,5,6-tetrachlor-pyridin-4-yl)-amino]-ethoxy}-5-methyl-phenyl)-benzolsulfonamid mit dem Fp. 147 - 149 °C.
- j) 1.0 g N-(3-{2-[Benzyl-(2,3,5,6-tetrachlor-pyridin-4-yl)-amino]-ethoxy}-5-methyl-phenyl)-benzolsulfonamid, 0.62 g Chlormethyl-dimethyl-phosphanoxid und 0.68 g Kaliumcarbonat rührte man 20 min bei 150 - 160 °C, extrahierte mit Methanol, filtrierte, entfernte das Lösungsmittel i. Vak., digerierte den Rückstand mit einer Mischung aus Essigester und Methanol (9:1), filtrierte, reinigte über eine

Kieselgelsäule (Laufmittel Essigester / Methanol = 9:1), entfernte das Lösungsmittel i. Vak und erhielt 1.0 g N-(3-{2-[Benzyl-(2,3,5,6-tetrachlor-pyridin-4-yl)-amino]-ethoxy}-5-methyl-phenyl)-N-(dimethyloxophosphinyl-methyl)-benzolsulfonamid als amorphe Masse. MS (m/e) = 701.

- k) 1.0 g (1.4 mmol) N-(3-{2-[Benzyl-(2,3,5,6-tetrachlor-pyridin-4-yl)-amino]-ethoxy}-5-methyl-phenyl)-N-(dimethyloxophosphinyl-methyl)-benzolsulfonamid, 1.15 mL 1,3,5-Trimethylbenzol und 8 mL Trifluoressigsäure rührte man 12 h bei Raumtemperatur, goß auf 150 mL Wasser, stellte mit konzentrierter wäßriger Ammoniaklösung alkalisch, filtrierte, wusch mit Wasser und Ether, löste den Rückstand in Essigester, trocknete über Natriumsulfat, behandelte mit Kieselgur, filtrierte, entfernte das Lösungsmittel i. Vak., nahm den Rückstand in 3 mL Essigester auf, versetzte mit 30 mL Ether und ließ kristallisieren. Man filtrierte und erhielt 0.5 g (58%) N-(Dimethyloxophosphinyl-methyl)-N-{3-methyl-5-[2-(2,3,5,6)-tetrachlor-pyridin-4-ylamino]-ethoxy]-phenyl}-benzolsulfonamid mit dem Fp. 152 - 154 °C.
- l) 0.2 g (0.33 mmol) N-(Dimethyloxophosphinyl-methyl)-N-{3-methyl-5-[2-(2,3,5,6)-tetrachlor-pyridin-4-ylamino]-ethoxy]-phenyl}-benzolsulfonamid in 10 mL Methanol hydrierte man in Gegenwart von 0.28 mL Triethylamin und 0.1 g 10% Palladium auf Kohle bei Raumtemperatur und Normaldruck. Nach 18 h filtrierte man, löste den Rückstand in 3 mL Ethanol, gab 30 mL Ether zu, filtrierte, wusch mit ether und erhielt 0.12 g (77%) der Titelverbindung mit dem Fp. 228 - 232 °C.

Beispiel 2

N-(Dimethyloxophosphinylmethyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-methoxy-benzolsulfonamid

erhielt man in 24% Ausbeute analog dem Bsp. 1, wobei man in der Stufe li) 2-Methoxy-benzolsulfonylchlorid an Stelle von Benzolsulfonylchlorid einsetzte. Amorph. MS (m/e) = 503.

Beispiel 3

N-(Dimethyloxophosphinylmethyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-butoxy-benzolsulfonamid

erhielt man in 10% Ausbeute analog dem Bsp. 1. wobei man in der Stufe li) 2-Butoxy-benzolsulfonylchlorid an Stelle von Benzolsulfonylchlorid einsetzte. Amorph. MS (m/e) = 545.

Beispiel 4

N-(Dimethyloxophosphinylmethyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-hexyloxy-benzolsulfonamid

erhielt man in 20% Ausbeute analog dem Bsp. 1. wobei man in der Stufe li) 2-Hexyloxy-benzolsulfonylchlorid an Stelle von Benzolsulfonylchlorid einsetzte. Amorph. MS (m/e) = 573.

Beispiel 5

N-(Dimethyloxophosphinylmethyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-methoxy-benzolsulfonamid

- a) 59 g (233 mmol) 2-(3-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-isoindol-1,3-dion, 44 mL (700 mmol) Chloracetonitril und 96.7 g (700 mmol) Kaliumcarbonat erhitzte man in 300 mL trockenem Dimethylformamid 4 h auf 80 °C. Man goß auf 2 L Wasser, filtrierte und erhielt 60.5 g (89%) [3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5-methyl-phenoxy]-acetonitril mit dem Fp. 156 - 157 °C.
- b) 30.0 g (103 mmol) [3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5-methyl-phenoxy]-acetonitril und 6.0 mL (123 mmol) Hydrazinhydrat in 500 mL Ethanol rührte man 4 h bei Raumtemperatur, saugte den Niederschlag ab, digerierte mit Ether und erhielt 16.7 g (quant.) (3-Amino-5-methyl-phenoxy)-acetonitril mit dem Fp. 76 - 77 °C.

- c) Zu 8.9 g (55 mmol) (3-Amino-5-methyl-phenoxy)-acetonitril und 7.6 mL (55 mmol) Triethylamin in 70 mL Dichlormethan gab man bei 10 °C portionsweise 11.4 g (55 mmol) 2-Methoxy-benzolsulfonylchlorid, rührte 1 h bei Raumtemperatur, extrahierte mit Wasser, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat, filtrierte, entfernte das Lösungsmittel i. Vak., digerierte den Rückstand mit Ether und erhielt 8.5 g (46%) N-(3-Cyanomethoxy-5-methyl-phenyl)-2-methoxy-benzolsulfonamid mit dem Fp. 156 - 157 °C.
- d) 5.0 g (15 mmol) N-(3-Cyanomethoxy-5-methyl-phenyl)-2-methoxy-benzolsulfonamid, 9.5 g (75 mmol) Chlormethyl-dimethyl-phosphanoxid und 10.5 g (75 mmol) Kaliumcarbonat rührte man 30 min bei 160 °C. Man extrahierte mit Essigester, filtrierte über Kieselgel (Essigester : Eisessig = 95:5), entfernte etwa 2/3 des Lösungsmittels, extrahierte mit Natriumhydrogencarbonat, trocknete die Essigesterphase über Natriumsulfat, filtrierte, entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und erhielt 5.0 g (79%) N-(Dimethyloxophosphinyl-methyl)-N-(3-cyanomethoxy-5-methyl-phenyl)-2-methoxy-benzolsulfonamid als farblose Kristalle mit dem Fp. 143 - 145 °C.
- e) Zu 0.29 g (13.2 mmol) Lithiumborhydrid in 5 mL Tetrahydrofuran tropfte man unter Stickstoff und Eiskühlung 3.3 mL Chlortrimethylsilan, rührte 1 h bei Raumtemperatur, tropfte eine Lösung von 0.93 g (2.2 mmol) N-(Dimethyloxophosphinyl-methyl)-N-(3-cyanomethoxy-5-methyl-phenyl)-2-methoxy-benzolsulfonamid 5 mL Tetrahydrofuran zu, rührte 1 h bei Raumtemperatur, tropfte Wasser zu, entfernte das Lösungsmittel i. Vak., nahm in wenig Dichlormethan auf und filtrierte über Kieselgel (Dichlormethan : Methanol = 9:1), entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und erhielt 900 mg (91%) N-(Dimethyloxophosphinyl-methyl)-N-[3-(2-amino-ethoxy)-5-methyl-phenyl]-2-methoxy-benzolsulfonamid als Öl. MS (m/e) = 426.
- f) 940 mg N-(Dimethyloxophosphinyl-methyl)-N-[3-(2-amino-ethoxy)-5-methyl-phenyl]-2-methoxy-benzolsulfonamid, 400 mg (2.2 mmol) 3,4,5-Trichlorpyridazin und 0.31 mL (2.2 mmol) Triethylamin in 20 mL trockenem Tetrahydrofuran rührte man 2 h bei 80 °C, entfernte das Lösungsmittel i. Vak., rührte den Rückstand mit Wasser, extrahierte dreimal mit Essigester, trocknete über Natriumsulfat, filtrierte, entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und erhielt 1.26 g (quant.) einer Mischung aus N-(Dimethyloxophosphinyl-methyl)-N-{3-[2-(3,5-dichlor-pyri-

dazin-4-ylamino)-ethoxy]-5-methyl-phenyl}-2-methoxy-benzolsulfonamid und N-(Dimethyloxophosphinyl-methyl)-N-{3-[2-(3,4-dichlor-pyridazin-5-ylamino)-ethoxy]-5-methyl-phenyl}-2-methoxy-benzolsulfonamid als Öl. MS (m/e) = 573.

- g) 1.3 g (2.2 mmol) dieser Mischung und 0.9 g (6.6 mmol) Kaliumcarbonat in 80 mL Methanol hydrierte man in Gegenwart von 0.3 g 10% Palladium auf Kohle bei Raumtemperatur und Normaldruck. Man filtrierte über Kieselgel, entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und erhielt 415 mg (38%) der Titelverbindung als Öl. MS (m/e) = 504.

Beispiel 6

N-(Dimethyloxophosphinyl-methyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-propyloxy-benzolsulfonamid

stellte man in 33% Ausbeute analog dem Beispiel 5 her. Öl. MS (m/e) = 532. Dazu setzte man in Stufe 5c) 2-Propyloxy-benzolsulfonylchlorid an Stelle des 2-Methoxy-benzolsulfonylchlorid ein und erhielt in 57% Ausbeute N-(3-Cyanomethoxy-5-methyl-phenyl)-2-propyloxy-benzolsulfonamid (Fp. 154 - 155 °C), das man analog Beispiel 5d) zu N-(Dimethyloxophosphinyl-methyl)-N-(3-cyanomethoxy-5-methyl-phenyl)-2-propyloxy-benzolsulfonamid (60% Ausbeute, Fp. 143 - 145 °C), dieses analog Bsp. 5e) zu N-(Dimethyloxophosphinyl-methyl)-N-[3-(2-amino-ethoxy)-5-methyl-phenyl]-2-propyloxy-benzolsulfonamid (86% Ausbeute, Öl. MS (m/e) = 454), dieses analog Bsp. 5f) zu einer Mischung aus N-(Dimethyloxophosphinyl-methyl)-N-{3-[2-(3,5-dichlor-pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-5-methyl-phenyl}-2-propyloxy-benzolsulfonamid und N-(Dimethyloxophosphinyl-methyl)-N-{3-[2-(3,4-dichlor-pyridazin-5-ylamino)-ethoxy]-5-methyl-phenyl}-2-propyloxy-benzolsulfonamid (quant., Öl, MS (m/e) = 601) umsetzte, woraus man die Titelverbindung durch katalytische Hydrierung analog Bsp. 5g) erhielt.

Beispiel 7**N-(Dimethyloxophosphinyl-methyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-ethoxy-benzolsulfonamid**

stellte man in 54% Ausbeute analog dem Beispiel 5 her. Öl. MS (m/e) = 518. Dazu setzte man in Stufe 5c) 2-Ethoxy-benzolsulfonylchlorid an Stelle des 2-Methoxy-benzolsulfonylchlorid ein und erhielt in 70% Ausbeute N-(3-Cyanomethoxy-5-methyl-phenyl)-2-ethoxy-benzolsulfonamid (Fp. 142 °C), das man analog Beispiel 5d) zu N-(Dimethyloxophosphinyl-methyl)-N-(3-cyanomethoxy-5-methyl-phenyl)-2-ethoxy-benzolsulfonamid (46% Ausbeute, Fp. 139 - 141 °C), dieses analog Bsp. 5e) zu N-(Dimethyloxophosphinyl-methyl)-N-[3-(2-amino-ethoxy)-5-methyl-phenyl]-2-ethoxy-benzolsulfonamid (58% Ausbeute, Öl. MS (m/e) = 440), dieses analog Bsp. 5f) zu einer Mischung aus N-(Dimethyloxophosphinyl-methyl)-N-{3-[2-(3,5-dichlor-pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-5-methyl-phenyl}-2-ethoxy-benzolsulfonamid und N-(Dimethyloxophosphinyl-methyl)-N-{3-[2-(3,4-dichlor-pyridazin-5-ylamino)-ethoxy]-5-methyl-phenyl}-2-ethoxy-benzolsulfonamid (55%, Fp. 114 - 116 °C) umsetzte, woraus man die Titelverbindung durch katalytische Hydrierung analog Bsp. 5g) erhielt.

Beispiel 8**N-(Dimethyloxophosphinyl-methyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-propyloxy)-benzolsulfonamid**

stellte man in 35% Ausbeute analog dem Beispiel 5 her. Öl. MS (m/e) = 532. Dazu setzte man in Stufe 5c) 2-Isopropyloxy-benzolsulfonylchlorid an Stelle des 2-Methoxy-benzolsulfonylchlorid ein und erhielt in 21% Ausbeute N-(3-Cyanomethoxy-5-methyl-phenyl)-2-(2-propyloxy)-benzolsulfonamid (Fp. 100 - 102 °C), das man analog Beispiel 5d) zu N-(Dimethyloxophosphinyl-methyl)-N-(3-cyanomethoxy-5-methyl-phenyl)-2-(2-propyloxy)-benzolsulfonamid (65%, Fp. 137 - 140 °C), dieses analog Bsp. 5e) zu N-(Dimethyloxophosphinyl-methyl)-N-[3-(2-amino-ethoxy)-5-methyl-phenyl]-2-(2-propyloxy)-benzolsulfonamid (75%, Öl. MS (m/e) = 454), dieses analog Bsp. 5f) zu einer Mischung aus N-(Dimethyloxophosphinyl-methyl)-N-{3-[2-(3,5-dichlor-pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-5-methyl-phenyl}-2-(2-propyloxy)-

benzolsulfonamid und N-(Dimethyloxophosphinyl-methyl)-N-{3-[2-(3,4-dichlor-pyridazin-5-ylamino)-ethoxy]-5-methyl-phenyl}-2-(2-propyloxy)-benzolsulfonamid (quant., Öl. MS (m/e) = 601) umsetzte, woraus man die Titelverbindung durch katalytische Hydrierung analog Bsp. 5g) erhielt.

Beispiel 9

N-(Dimethyloxophosphinyl-methyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-butoxy-benzolsulfonamid

stellte man in 41% Ausbeute analog dem Beispiel 5 her. Öl. MS (m/e) = Dazu setzte man in Stufe 5c) 2-Butoxy-benzolsulfonylchlorid an Stelle des 2-Methoxy-benzolsulfonylchlorid ein und erhielt in 96% Ausbeute N-(3-Cyanomethoxy-5-methyl-phenyl)-2-ethoxy-benzolsulfonamid (Fp. 121 - 123 °C), das man analog Beispiel 5d) zu N-(Dimethyloxophosphinyl-methyl)-N-(3-cyanomethoxy-5-methyl-phenyl)-2-butoxy-benzolsulfonamid (43% Ausbeute, Fp. 151 - 152 °C), dieses analog Bsp. 5e) zu N-(Dimethyloxophosphinyl-methyl)-N-[3-(2-amino-ethoxy)-5-methyl-phenyl]-2-butoxy-benzolsulfonamid (67% Ausbeute, Öl. MS (m/e) = 468), dieses analog Bsp. 5f) zu einer Mischung aus N-(Dimethyloxophosphinyl-methyl)-N-{3-[2-(3,5-dichlor-pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-5-methyl-phenyl}-2-butoxy-benzolsulfonamid und N-(Dimethyloxophosphinyl-methyl)-N-{3-[2-(3,4-dichlor-pyridazin-5-ylamino)-ethoxy]-5-methyl-phenyl}-2-butoxy-benzolsulfonamid (quant., Öl. MS (m/e) = 615) umsetzte, woraus man die Titelverbindung durch katalytische Hydrierung analog Bsp. 5g) erhielt.

Beispiel 10

Thrombinzeit

Ein in der klinischen Gerinnungsdiagnostik gebräuchlicher Test ist die Thrombinzeit. Dieser Parameter erfaßt die Thrombinwirkung auf Fibrinogen und die Gerinnungselbildung. Inhibitoren von Thrombin bewirken eine Verlängerung der Thrombinzeit.

Zur Plasmagewinnung wurden 9 Teile frisches Blut gesunder Spender mit einem Teil Natriumcitratlösung (0.11 Mol/L) gemischt und bei ca. 3000 U/min 10 min bei

Raumtemperatur zentrifugiert. Das Plasma wurde abpipettiert und kann bei Raumtemperatur ca. 8 h aufbewahrt werden.

200 μ L Citratplasma wurden in einem Kugelkoagulometer (KC10 der Firma Amelung) 2 min bei 37 °C inkubiert. Zu 190 μ L vortemperiertem Thrombin-Reagenz (Boehringer Mannheim GmbH; enthält ca. 3 U/mL Pferdethrombin und 0.0125 M Ca^{++}) gab man 10 μ L Dimethylsulfoxid (DMSO) oder eine Lösung der Wirksubstanz in DMSO. Mit Zugabe dieser 200 μ L Lösung zum Plasma wurde eine Stoppuhr gestartet und der Zeitpunkt bis zum Eintritt der Gerinnung bestimmt. Die Thrombinzeit betrug bei den Kontrollmessungen ca. 24 sec. und wurde durch die Wirksubstanzen deutlich verlängert.

In der folgenden Tabelle sind die gemessenen Thrombinzeiten in Sekunden als Differenz zur Kontrolle angegeben. Die Konzentrationen der Wirksubstanzen im Humanplasma betrugen 5 μ M (TT5), und 0.5 μ M (TT0.5).

Thrombin-Inhibierung

Die kinetischen Messungen wurden in 0.1 M Phosphatpuffer, der 0.2 M Kochsalz und 0.5% Polyethylenglycol 6000 enthielt, bei einem pH = 7.5 und 25 °C mit dem Substrat H-(D)-Phe-Pro-Arg-pNA: Kabi) und humanem α -Thrombin (Sigma, spezifische Aktivität = 2150 NIH-units/mg) in Polystyrol-Halbmikroküvetten in einem Gesamtvolumen von 1 mL durchgeführt.

In einem Vorversuch wurde mit jeder Wirksubstanz bestimmt, ob sie Thrombin schnell oder langsam inhibiert. Dazu wurde die Reaktion einmal durch Zugabe von 0.03 NIH-units Thrombin zu einer 100 μ M-Lösung des Substrats und des Wirkstoffs gestartet. In einem zweiten Versuch wurde Substrat zu einer 5 min inkubierten Lösung des Thrombins und des Wirkstoffs gegeben. Die Zunahme der Konzentration von p-Nitroanilin mit der Zeit wurde spektroskopisch (UV-VIS-Spektrophotometer Lambda-2 der Firma Perkin-Elmer) bei 405 nm 12 min verfolgt.

Da die bei beiden Versuchen erhaltenen Messkurven linear und parallel waren, handelt es sich bei den Wirkstoffen der folgenden Tabelle um schnelle Thrombin-Inhibitoren.

Die Inhibitionskonstanten K_i wurden dann wie folgt bestimmt. Das Substrat wurde in den Konzentrationen 100 μM , 50 μM , 30 μM , 20 μM eingesetzt und bei jeder Substratkonzentration eine Messung ohne Inhibitor und drei Messungen in Gegenwart unterschiedlicher Konzentrationen der in der folgenden Tabelle aufgeführten Inhibitoren durchgeführt. Die Reaktionen wurden durch Zugabe von Thrombin gestartet. Die Zunahme der Extinktion bei 405 nm durch das entstehende p-Nitroanilin über einen Zeitraum von 12 min verfolgt. Im Abstand von 20 sec wurden Messpunkte (Zeit vs. Extinktion) auf einen PC übertragen. Aus den Daten wurde die Geschwindigkeiten V_0 (Extinktionsänderung pro sec; Messungen ohne Inhibitor) und V_i (Messungen mit Inhibitor) durch lineare Regression bestimmt. Benutzt wurde nur der Teil jeder Messung, bei dem sich die Substratkonzentration um weniger als 15% vermindert hatte. Aus einer Meßreihe (konstante Inhibitorkonzentration, variable Substratkonzentrationen) bestimmte man K_m' und V_{\max} durch nichtlinearen Fit auf die Gleichung

$$V = \frac{V_{\max} \cdot [S]}{[S] + K_m'}$$

Aus den gesamten Meßreihen berechnete man schließlich K_i durch nichtlinearen Fit auf die Gleichung

$$V = \frac{V_{\max} \cdot [S]}{K_m \cdot (1 + [S]/K_i) + [S]}$$

Die Michaeliskonstante K_m betrug in allen Messungen $3.8 \pm 2 \mu\text{M}$.

Die Inhibitionskonstanten K_i der Wirksubstanzen sind in der folgenden Tabelle in der Einheit μM angegeben.

Inhibierung von Trypsin und Plasmin

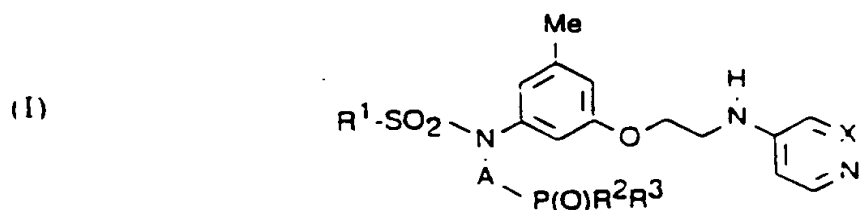
10 mg Bovines pancreatisches Trypsin (Sigma) wurden in 100 mL 1 mM Salzsäure gelöst und im Kühlschrank aufbewahrt. 20 μL davon wurden mit 980 μL 1 mM Salz-

säure versetzt. 25 μ L davon wurde für jede Messung verwendet. Die Messung wurde wie für Thrombin beschrieben durchgeführt. $K_m = 45 \mu\text{M}$.

Die Messungen mit humanem Plasmin (Sigma, 10 Units) wurden mit dem Substrat S-2251 (H-(D)-Val-Leu-Lys-pNA, Kabi) wie für Thrombin beschrieben durchgeführt. Pro Messung wurden 0.01 Units Plasmin verwendet. $K_m = 250 \mu\text{M}$.

Verbindungen aus Beispiel	TT5	TT0.5	Ki [μM] Thrombin
1	175	33	0.100
2	300	115	0.008
3	300	50	0.004
4	113	11	0.012
5	162	32	0.042
6	122	18	0.028
7	109	14	0.060
8	180	47	0.035

Eine Trypsin- und Plasmininhibierung wurde für die erfindungsgemäßen Verbindungen nicht festgestellt.

Patentansprüche**1 Phosphanoxide der allgemeinen Formel I**

in der

R¹ eine Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeutet, wobei die Aryl- oder Heteroarylreste ein- oder mehrfach durch Nitro, Halogen, Nitril, Hydroxy, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Phenylalkoxycarbonyl, Phenyl, Alkyl, Trifluormethyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Aralkyloxy, Alkylthio, Alkylsulfonfyl, Alkylsulfonyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aralkylamino, Diaralkyl-amino, Alkylsulfonylamino, Alkylcarbonylamino, Formylamino, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl oder Alkoxycarbonylalkyloxy substituiert sein können.

R² und R³ gleich oder verschieden sind und geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen bedeuten,

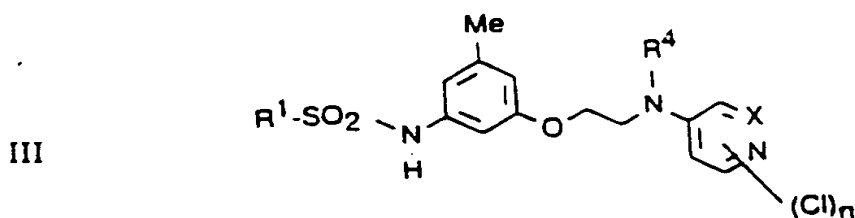
A einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest bedeutet,

X die -CH-Gruppe oder ein Stickstoffatom bedeutet.

sowie Hydrate, Solvate und physiologisch verträgliche Salze davon. Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate und die Diastereomengemische dieser Verbindungen.

2. Phosphanoxide der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der R¹ eine unsubstituierte oder durch eine C₁-C₆-Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe bedeutet.

3. Phosphanoxide der allg. meinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der R^1 und R^2 gleich sind und C_1 - C_6 -Alkylgruppen bedeuten.
4. Phosphanoxide der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der A eine C_1 - C_6 -Alkylengruppe bedeutet.
5. Phosphanoxide der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, in der X eine -CH-Gruppe oder ein Stickstoffatom bedeutet.
6. Verfahren zur Herstellung von Phosphanoxiden der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, worin man eine Verbindung der allgemeinen Formel III



in der R^1 und X die oben angegebene Bedeutungen haben. R^4 ein Wasserstoffatom oder die Benzylgruppe ist und n gleich 2 oder 4 ist, mit den Phosphanoxiden Hal-A-P(O) R^2R^3 , in denen A, R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben und Hal ein Halogenatom bedeutet, umgesetzt und anschließend katalytisch hydriert

und dann gewünschtenfalls die Verbindungen der allgemeinen Formel I in physiologisch verträgliche Salze, Hydrate, Solvate, oder optische Isomere umwandelt.

7. Pharmazeutische Zubereitungen, die mindestens eine der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 enthalten und zusätzlich einen pharmazeutischen Träger und Hilfsstoffe.

8. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen und zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/JP 95/03382

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07F9/58 A61K31/675 C07F9/6509

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07F A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 555 824 (DR. KARL THOMAE GMBH) 18 August 1993 see the whole document ---	1-8
P,A	WO,A,94 20467 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 15 September 1994 see the whole document -----	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 December 1995

Date of mailing of the international search report

29. 12. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Beslier, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 95/03382

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
EP-A-0555824	18-08-93	DE-A-	4204270	04-11-93
		AU-B-	663556	12-10-95
		AU-A-	3296893	19-08-93
		CA-A-	2089466	14-08-93
		JP-A-	6016648	25-01-94
		PL-A-	297716	24-01-94
		US-A-	5391556	21-02-95

WO-A-9420467	15-09-94	DE-A-	4306506	08-09-94
		DE-A-	4312966	27-10-94
		AU-B-	6257494	26-09-94
		FI-A-	954105	01-09-95
		NO-A-	953447	01-09-95

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 95/03382

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 6 C07F9/58 A61K31/675 C07F9/6509

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
 IPK 6 C07F A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 555 824 (DR. KARL THOMAE GMBH) 18. August 1993 siehe das ganze Dokument ---	1-8
P,A	WO,A,94 20467 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 15. September 1994 siehe das ganze Dokument -----	1-8

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

* "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

* "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

* "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

* "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

* "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

* "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

* "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

* "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. Dezember 1995

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29. 12. 95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Beslier, L

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PL./EP 95/03382

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
EP-A-0555824	18-08-93	DE-A-	4204270	04-11-93
		AU-B-	663556	12-10-95
		AU-A-	3296893	19-08-93
		CA-A-	2089466	14-08-93
		JP-A-	6016648	25-01-94
		PL-A-	297716	24-01-94
		US-A-	5391556	21-02-95

WO-A-9420467	15-09-94	DE-A-	4306506	08-09-94
		DE-A-	4312966	27-10-94
		AU-B-	6257494	26-09-94
		FI-A-	954105	01-09-95
		NO-A-	953447	01-09-95
